

**Sauerstoffanionenradikale und/oder deren Folge- und Abbauprodukte
enthaltende therapeutische Mittel und deren Verwendung zur Behandlung
von Morbus Parkinson**

Patent number: DE19708643

Publication date: 1998-08-27

Inventor: GOLDSTEIN NAUM DR (DE)

Applicant: GOLDSTEIN & LEWIN TECH GMBH (DE)

Classification:

- **international:** A61K33/40

- **european:** A61K33/40

Application number: DE19971008643 19970220

Priority number(s): DE19971008643 19970220

Also published as:



WO9836758 (A3)



WO9836758 (A2)



EP0910392 (A3)



EP0910392 (A2)

Abstract of DE19708643

The invention relates to oxygen anion radicals and/or therapeutic preparations containing their reaction or breakdown products, as well as to their use in the treatment of Parkinson's disease. The principal aim is to reduce or eliminate the tremor that is typical of Parkinson's disease but may also occur in connection with other illnesses or by itself as "senile" tremor.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschritt
⑯ DE 197 08 643 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 33/40

⑯ Aktenzeichen: 197 08 643.8
⑯ Anmeldetag: 20. 2. 97
⑯ Offenlegungstag: 27. 8. 98

DE 197 08 643 A 1

⑯ Anmelder:
Goldstein & Lewin Technology GmbH, 14532
Stahnsdorf, DE
⑯ Vertreter:
Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
14129 Berlin

⑯ Erfinder:
Goldstein, Naum, Dr., 10785 Berlin, DE
⑯ Entgegenhaltungen:
DE 1 95 14 522 A1
DE 41 12 459 A1
J.Kalra et al., Mol. Cell Biochem. 110, 2 (1992)
S.165-168;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Sauerstoffanionenradikale und/oder deren Folge- und Abbauprodukte enthaltende therapeutische Mittel und deren Verwendung zur Behandlung von Morbus Parkinson
⑯ Die Erfindung betrifft Sauerstoffanionenradikale und/oder deren Folge- und Abbauprodukte enthaltende therapeutische Mittel und deren Verwendung zur Behandlung von Morbus Parkinson. Ziel ist in erster Linie die Verringerung bzw. Beseitigung des Tremors, der für Morbus Parkinson typisch ist, aber auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen oder auch allein als "seniler" Tremor auftreten kann.

DE 197 08 643 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Sauerstoffanionradikale (Superoxidradikal, abgekürzt im folgenden mit "SAR" oder "Superoxid", $\cdot\text{O}_2^-$) und/oder deren Folge- und Abbauprodukte (z. B. H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2\text{H}$ oder deren Hydratcluster) enthaltende therapeutische Mittel und deren Verwendung zur Behandlung von Morbus Parkinson.

Die therapeutische Verwendung von negativen Luftionen ist bekannt. Es liegen bisher Erfahrungen zur therapeutischen Anwendung von negativen Luftionen hauptsächlich beim Bronchialasthma und bei chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen vor (Boulatov P.K., (1975), *Traitement de l'asthme bronchique par l'aéro - ionisation negative*. In: Rager, Ed., *Problemes d'ionization et d'aéro*. Paris, Maloine, 178-85). Es gibt aber auch Berichte über ihre erfolgreiche Anwendung bei Verbrennungen, beim Schocksyndrom, bei rheumatischer Arthritis, bei chronischen Schmerzsyndromen, speziell der Migräne, bei essentieller Hypertonie, bei depressiven Zuständen und dem Magengeschwür (Tchijevsky A.L., (1960), *[Aeroionization in national economy]*, 758 ff., Moskow, Publishing House of the State Planing Commision of the USSR).

Im deutschen Patent DE-195 14 522,4 werden Sauerstoffanionenradikale enthaltende therapeutische Mittel und deren Verwendung zur Schmerzbehandlung beschrieben. Dort ist jedoch nichts über einen Effekt von Sauerstoffanionenradikalen auf Morbus Parkinson beschrieben.

Morbus Parkinson ("Schüttellähmung") ist durch ein extrapyramidalmotorisches Syndrom gekennzeichnet, das sich aus Akinese (mangelhafter oder fehlender Mimik), Rigor (Steifheit) und Tremor (Muskelzittern) zusammensetzt. Das Parkinson-Syndrom ist die häufigste neuronale Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters; es gibt jedoch auch Fälle sehr junger Patienten. Die Ursachen der Erkrankung sind mannigfaltig, sie können von Schädigungen durch z. B. Arteriosklerose oder Tumoren über Vergiftungen durch z. B. CO oder Mangan bis hin zu Pharmaka, wie z. B. Reserpin, reichen. Auch ein Gendefekt wird als Ursache diskutiert.

Ein entscheidender Faktor für das Zustandekommen der motorischen Störungen ist der Mangel an Dopamin in Neuronen der Substantia nigra im Hirnstamm. Diese Neuronen wirken hemmend auf cholinerge Neurone im Striatum. Zusammen mit anderen Nerven bilden diese das sogenannte nigrostriatale Rückkopplungssystem, das die spinale Motorik kontrolliert. Eine Verminderung der Dopaminkonzentration führt zum Rigor und den oben genannten weiteren Symptomen von Morbus Parkinson.

Zur Therapie von Morbus Parkinson gehört neben Gymnastik, Massagen und einer psychotherapeutischen Behandlung auch eine individuell eingestellte medikamentöse Kombinationstherapie der Grunderkrankung. Substanzen mit einer Wirkung gegen die motorischen Symptome von Morbus Parkinson gehören unterschiedlichen Stoffgruppen an. Sie leiten sich häufig entweder vom Atropin oder von Antihistaminika ab und besitzen cholinolytische Eigenschaften, oder sie gelangen über Dopamin bzw. Dopaminrezeptoren zur Wirkung. Der Rigor und die Akinese werden mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA), Amantadin und Memantin therapiert, während Metixen hauptsächlich zur Therapie der oft sehr hartnäckigen Symptomatik des Tremors geeignet ist.

Zusätzlich wird Morbus Parkinson im Frühstadium mit Selegin, einem Hemmer der Monoaminoxidase B (MAO-B) therapiert. MAO-B ist für den Abbau von Dopamin im nigrostriatalen System verantwortlich. Auch das Polypeptid GDNF (von Glia-Zellen gebildeter neurotropher Faktor [NF]) wird zur Zeit als Therapeutikum in der Klinik erprobt.

Alle bisher in der Therapie von Morbus Parkinson verwendeten Mittel weisen extreme Nebenwirkungen auf, die eine oftmals erforderliche Dauertherapie behindern und für den Patienten sehr unangenehm sind. So können Benzatropin, Biperiden und Metixen unter anderem zu Doppelsehen, Pupillenerweiterung, Verwirrtheitszuständen und Psychosen, L-DOPA zu Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Euphorie, Angstzuständen und Psychosen, Amantadin zu Tremor, Ataxie, Erythem und gastrointestinalen Beschwerden und Selegilin zu Übelkeit, Verwirrtheit und Dyskinesien führen.

Die bisher bekannten Literaturquellen und Erfahrungen in der therapeutischen Anwendung von negativen Luftionen weisen Widersprüche und Unklarheiten auf, welche bisher in wesentlichem Umfang die praktische Nutzung der Luftionentherapie behinderten. Eine der Hauptursachen für die widersprüchlichen Befunde liegt in der Konstruktion und Verwendung von unselektiven und ungeeigneten Ionisatoren für eine therapeutische Anwendung. Bei der Nutzung dieser Inhalatoren tritt zudem ein Verlust an physiologisch wichtigen Sauerstoffanionradikalen (SAR) auf dem Weg zum Wirkungsort auf. Es wird daher ein unspezifisches Gemisch negativer Gasionen mit allenfalls geringem Gehalt an Sauerstoffanionradikalen verabreicht.

Mit dem der vorliegenden Erfindung zugrundeliegenden Begriff der "Sauerstoffanionradikale und seiner Folge- oder Abbauprodukte" sind insbesondere die Radikale bzw. Radikalbildner $\cdot\text{O}_2^-$, H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2\text{H}$ oder deren Hydratcluster gemeint, welche eine im erfundungsgemäßen Sinne ähnliche physiologische Wirkung aufweisen.

Durch eine Vorrichtung, wie sie beispielsweise in der Offenlegungsschrift DE 41 12 459 A1 beschrieben ist, werden Sauerstoffanionradikale erzeugt. Alternativ zu der physikalischen Bildung von Sauerstoffanionradikalen (DE 41 12 459 A1) ist auch deren chemische bzw. enzymatische Generierung möglich (Fridovich, I., (1970), "Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase." *J. Biol. Chem.* 245, 4053).

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein zur Behandlung der Symptome von Morbus Parkinson oder anderer mit einem Tremor verbundenen Erkrankungen geeignetes Mittel zur Verfügung zu stellen, das die Nachteile und Nebenwirkungen der oben genannten Anti-Parkinsonmittel nicht aufweist und insbesondere zur Therapie der hartnäckigen Symptomatik des Tremors geeignet ist.

Die Aufgabe wird erfundungsgemäß durch die Schaffung eines Mittels gelöst, welches Sauerstoffanionradikale und/oder deren Abbauprodukte und Folgeprodukte enthält. Hierbei werden die Sauerstoffanionradikale aufgrund ihres metastabilen Zustandes in einer geeigneten Vorrichtung selektiv generiert (vgl. z. B. DE 41 12 459 A1) oder mit Hilfe einer geeigneten, zu applizierenden chemischen Rezeptur selektiv generiert. Beispielsweise ist die Applikation von Liposomen vorstellbar, welche als Träger für Enzymsysteme dienen (z. B. Xanthin/Xanthinoxidase) und auf diese Weise Sauerstoffanionradikale und deren Folgeprodukte ausschließlich am Zielort generieren. Die Applikation der Sauerstoffanionradikale erfolgt vorzugsweise verlustarm durch Inhalation oder intranasale Applikation, wobei die Sauerstoffanionra-

5
dikale mit einer Bildungsgeschwindigkeit von $100 \text{ pmol l}^{-1} \text{s}^{-1}$ bis $1 \text{ fmol l}^{-1} \text{s}^{-1}$ zu Verfügung gestellt werden. Unter Sauerstoffanionradikalen oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten sind beispielsweise Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, andere aktivierte Sauerstoffspezies oder deren Hydratcluster zu verstehen.

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Verwendung des erfundungsgemäßen Mittels einen deutlichen Effekt auf den Tremor zeigt, wie er insbesondere bei Morbus Parkinson auftritt. Jedoch kann der Tremor auch aus einem anderen Krankheitsbild herrühren.

10
In einer bevorzugten Ausführungsform ist das erfundungsgemäße Mittel eine stark verdünnte 10^{-10} bis $10^{-3} \text{ mol/l H}_2\text{O}_2$ -haltige wässrige Lösung.

15
Der neuartige Effekt, welcher der vorliegenden Erfindung zugrundeliegt, besteht in einer positiven Wirkung von Sauerstoffanionradikalen und/oder ihrer Folge- oder Abbauprodukte auf den schwierig zu therapierenden Tremor, wie er in typischer Weise bei Morbus Parkinson zu beobachten ist.

Die Vorteile einer Behandlung von Morbus Parkinson mit SAR liegen insbesondere in der guten Verträglichkeit für den Patienten und wesentlich geringeren Kosten gegenüber den bisher verwendeten teuren Medikamenten.

15
Bisher durchgeführte Versuche an Ratten zeigen, daß Superoxid die Wirkung von körpereigenem Dopamin verstärkt. Dieser Effekt wird vermutlich durch eine Wirkung von SAR auf das Enzym Monoaminoxidase B (MAO-B) verursacht, welches Dopamin abbaut.

Die folgenden Beispiele sollen den neuartigen Effekt von SAR auf die Symptome von Morbus Parkinson und insbesondere auf den schwierig zu therapierenden Tremor verdeutlichen.

Beispiel 1

20

Tierexperimentelle Untersuchungen

Ratten (n=6) wurden mittels des in der DE-19 514 522.4 beschriebenen Superoxid-Inhalators gasförmigem Superoxid ausgesetzt. Nach 30 Tagen Einwirkung mit Superoxid kam es bei Versuchstieren in den Basalganglien und im Hypothalamus zu einer signifikanten Absenkung der Aktivität von Monoaminoxidase B. Zusätzlich verringerte sich die Aktivität von MAO A und der Gehalt an konjugierten Dienen. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 1 dargestellt.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Bestimmung der Aktivität verschiedener Monoaminoxidasetypen und des Gehaltes von Malondialdehyd und konjugierten Dienen in den Basalganglien, dem Hypothalamus und dem Hirnstamm von Ratten

5

	Tiergruppe (n=6)	Basalganglien	Hypothalamus	Hirnstamm	
Enzym		Enzymaktivität (nmol/mg Protein/min)			
MAO A	Kontroll- gruppe	0,28 ± 0,02	0,99 ± 0,05	0,16 ± 0,02	
	Superoxid- Einwirkung	0,34 ± 0,02	erniedrigt * (p<0,001)	erhöht * (p<0,05)	
MAO B	Kontroll- gruppe	0,65 ± 0,05	0,93 ± 0,05	0,34 ± 0,06	
	Superoxid- Einwirkung	erniedrigt * (p<0,05)	erniedrigt * (p<0,001)	erhöht (n. s.)	
Substanz		Gehalt (OD/mg Gewebe)			
Malondi- aldehyd	Kontroll- gruppe	0,175 ± 0,06	0,105 ± 0,05	0,19 ± 0,006	
	Superoxid- Einwirkung	erhöht (n. s.)	erhöht (n. s.)	erhöht (n. s.)	
konjugierte Diene	Kontroll- gruppe	0,100 ± 0,02	0,014 ± 0,008	0,109 ± 0,006	
	Superoxid- Einwirkung	erniedrigt * (p<0,05)	erniedrigt * (p<0,05)	0,105 ± 0,006	

* = Signifikanzniveau vs. entsprechende Kontrollgruppe

n.s. = nicht signifikant

45

Beispiel 2

Effekt von SAR auf Patienten mit Parkinson-Syndrom

50

Es wurden 4 Patienten mit Parkinson-Syndrom (3 Frauen, 1 Mann) im Alter von 74 bis 82 Jahren mit Superoxidinhalation behandelt. Bei allen vier Patienten stand der Tremor beider Hände klinisch im Vordergrund. Zwei der Patienten wurden zusätzlich medikamentös therapiert, die anderen beiden nicht. Nach 2 Inhalationen von jeweils 15 Minuten Dauer war der Tremor in allen vier Fällen beseitigt. Der Effekt der Behandlung mit SAR wurde über drei Wochen hinweg verfolgt und war über diese Zeit stabil.

55

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Mittel zur Behandlung von Morbus Parkinson oder anderer mit einem Tremor verbundenen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß es Sauerstoffanionradikale und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte enthält.
2. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sauerstoffanionradikale und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, andere aktivierte Sauerstoffspesies oder deren Hydratcluster sind.
3. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer stark verdünnten, 10^{-10} bis 10^{-3} mol/l H_2O_2 -haltigen Lösung besteht.
4. Verwendung von Sauerstoffanionradikalen und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukten zur Herstellung eines Anti-Parkinson-Arzneimittels bzw. eines Mittels zur Behandlung anderer mit einem Tremor verbundenen Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

kungen, das Sauerstoffionenradikale und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte enthält, welche gasförmig und/ oder in gelöster Form liegen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

BEST AVAILABLE COPY